ITEM 317 : SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Syndrome myéloprolifératif = néoplasies myéloprolifératives.
Hémopathie maligne chronique = **hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la MO.**
Touche plutôt l'adulte dans la 2de moitié de vie, mais peut se voir chez l'adulte jeune et même chez l'enfant (thrombocytémie essentielle, LMC).
Présentation commune :
- Adulte en 2e moitié de vie (mais peut se voir chez l'adulte jeune, voir même chez enfant pour la TE et LMC).
- **Splénomégalie** (sans ADP).
- NFS : ↗ **des cellules circulantes.**
- Risque accru de **thrombose artérielle et veineuse**, de **crise de goutte** (par augmentation de la production de cellules →↗ de production d'ADN → dégradation ADN → hyperuricémie) et de **lithiase urinaire.**
- Risque de transformation en **leucémie aiguë** ou **myélofibrose secondaire** à long terme.

4 principales maladies classées selon l'atteinte préférentielle d'une lignée :
- **Leucémie myéloïde chronique** : atteinte préférentielle de la lignée granuleuse neutrophile aboutissant à une hyperleucocytose à polynucléaires avec myélémie (= passage dans le sang de précurseurs immatures).
- **Maladie de Vaquez** : atteinte préférentielle de la lignée rouge ou érythroblastique aboutissant à une augmentation de production des GR et donc de la concentration d'Hb et du taux d'Ht réalisant une polyglobulie.
- **Thrombocytémie essentielle** : atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire aboutissant à une hyperplaquettose.
- **Myélofibrose primitive** (ex. splénomégalie myéloïde) : caractérisée par une fibrose médullaire associée à l'hyperproduction médullaire.

PHYSIOPATHOLOGIE	= Maladie acquise et clonale touchant une cellule souche hématopoïétique : anomalie génétique responsable d'une activation anormale de la signalisation intracellulaire et d'une dérégulation de la prolifération des cellules médullaires qui deviennent indépendante des facteurs de croissance hématopoïétique. - **Cellules sanguines produites en excès, morphologiquement normales** (sans blocage de maturation). - Anomalie oncogénique impliquant généralement une protéine tyrosine-kinase : **BCR-ALB1** (LMC), **JAK2.**	
	Anomalie génétique	- **LMC** : **transcrit BCR-ABL1** dans 100 % des cas. - **Maladie de Vaquez** : **mutation JAK2** dans 95 % des cas. - **Thrombocytémie primitive** : **JAK2** dans 50 % des cas, **CALR** dans 25 % des cas, **MPL** dans 5 % des cas. - **Myélofibrose** : mutation **JAK2** dans 50 % des cas, **CALR** dans 35 % des cas, **MPL** dans 10 % des cas.
ÉVOLUTION	- Risque initial (↗ viscosité sanguine) : **thrombose veineuse** et **artérielle.** - Risque à moyen/long terme : évolution vers une **leucémie aiguë (+/- précédé d'un syndrome myélodysplasique)**, généralement **myéloblastique**, de mauvais pronostics. - Polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle peuvent évoluer vers une myélofibrose (dite secondaire). - **Myélofibrose primitive** : forme clinique la plus grave, mais la plus rare. → Compatible avec une survie prolongée : maladie d'évolution lente, progrès thérapeutiques majeurs (LMC).	

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

LMC = syndrome myéloprolifératif caractérisé par une anomalie oncogénétique toujours présente = **translocation (9;22)** et/ou son équivalent moléculaire = **gène de fusion BCR-ABL1** : hyperproduction de la lignée neutrophile → hyperleucocytose à PNN, myélémie équilibrée, souvent associée à une basophilie et éosinophilie, une hyperplaquettose modérée et une splénomégalie inconstante.
- Maladie rare (800-900 nouveaux cas/an) mais exemplaire des étapes successives des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie.
- Survenue à tout âge, plus souvent chez l'adulte > **60 ans**, légère prédominance masculine (x3), très rare chez l'enfant.
- Secondaire dans 5 % des cas : **exposition chronique au benzène** ou aux **radiations ionisantes (traitement d'un cancer).**

PHYSIO	- Anomalie génétique spécifique, acquise : **translocation équilibrée** et **réciproque** des chromosomes 9 et 22 (t(9:22)), avec chromosome 22 raccourcit = **chromosome *Philadelphia.*** - Formation d'un **gène** sur le X22 et d'un **transcrit de fusion** entre les gènes **BCR** (*breakpoint cluster region* sur le chromosome 22) et **ABL1** (« Abelson », du chromosome 9 : protéine tyrosine kinase cytoplasmique) : activation constitutive de la kinase, à l'origine de la prolifération excessive des cellules de la lignée granuleuse, avec perte de l'apoptose et de l'adhérence cellulaire au stroma.	
DIAGNOSTIC	C	- **Découverte fortuite** à la NFS le plus souvent (40 %). - **Splénomégalie** : modérée à volumineuse, le plus souvent isolée, sans ADP. - Douleur ou pesanteur de l'hypochondre gauche. - Bilan d'une **hyperuricémie.** - **Asthénie, AEG** plus rarement. - Complication thrombotique (rare, même en cas d'hyperleucocytose majeure) : **priapisme, occlusion artérielle ou veineuse rétinienne.**
	NFS	- **Hyperleucocytose** constituée de **PNN**, **basophiles et éosinophiles** : souvent franche **> 50 ou 100 G/L.**

DIAGNOSTIC

→ La basophilie est très évocatrice, devant évoquer une LMC, même pour une hyperleucocytose modérée.
- **Thrombocytose** : fréquente, généralement modérée (+/- isolée).
- **Anémie normochrome normocytaire** : très légère, possible mais inconstante → jamais de **polyglobulie.**
- **Myélémie abondante** et **équilibrée** : cellules matures = **métamyélocytes** et **myélocytes** en proportions plus importantes que les cellules immatures (rares **promyélocytes**).
→ Faible % de **blastes circulants** possible, sans hiatus leucémique.
- Pas de syndrome inflammatoire.

PC

Diagnostic positif = NFS évocatrice + transit BCR-ABL1 mis en évidence sur le sang.
= Recherche d'un transcrit de fusion BCR-ABL1 ou d'une translocation (9:22).
- **PCR** et **cytogénétique** sur sang : détection du **transcrit BCR-ABL1** et t(9;22).
- **Myélogramme** néanmoins obligatoire (mais pas BOM) :
. **Absence d'excès de blaste** (phase chronique vs acutisation).
. **Caryotype** complet : recherche t(9;22) et anomalie complexe ou additionnelle avec pronostic défavorable.
- Bilan métabolique : **uricémie, fonction hépatique, fonction rénale, LDH.**

Formes cliniques rares

- **Thrombocytose prédominante**, voire **isolée.**
- **Hyperleucocytose à PNN sans myélémie.**
→ La recherche de BCR-ABL1 permet le diagnostic si elle est positive = test demandé si thrombocytose primitive sans anomalies génétiques associées (JAK négative, CALR négative, MPL négative).

DD

- Hyperleucocytose modérée à PNN ± myélémie : **inflammatoire, infectieuse, iatrogène, régénération médullaire** (G-CSF).
- Thrombocytose prédominante : **thrombocytose réactionnelle** ou **thrombocytémie essentielle.**
- Hyperleucocytose avec myélémie déséquilibrée (excès de blastes par rapport aux cellules matures) ± associée à d'autres éléments érythroblastiques circulants (érythromyélémie) et de dacryocytes au frottis sanguin : **myélofibrose primitive ou secondaire, syndrome atypique.**
- Hyperleucocytose avec myélémie modérée, polynucléose dystrophique (signes de dysgranulopoïèse) et monocytose : LMMC ou LMC atypique (sans basophilie ni éosinophilie et BCR-ABL-).

COMP.

- Complications : crise de goutte (hyperuricémie) ou rarement thrombose.
- Évolution avant l'ère des ITK : 3 phases (cf. infra).
- Évolution après l'ère des ITK : phase chronique persistante → réponse moléculaire.

ÉVOLUTION NATURELLE

Phase chronique

= Dure 5 ans en moyenne : dans la majorité des cas au diagnostic.

Phase d'accélération

= **Blastes > 10 %** : dure 12 à 18 mois (inconstante).
- **Amaigrissement**, **fièvre prolongée**, **douleurs osseuses**, **sueurs nocturnes**, ↗ **splénomégalie.**
- NFS : **basophilie**, **blastes sanguins**, **thrombopénie** < 100 G/L.
Diagnostic posé à ce stage dans 5-10 % des cas, mauvais pronostic.

Phase de transformation aiguë ou phase blastique

= **Blastes > 20 %** :
. **Leucémie aiguë myéloblastique** (2/3 des cas).
. **Leucémie aiguë lymphoblastique B** (1/3 des cas, LAL-T exceptionnel).
Seul SMP pouvant donner une LAL.
→ **Pronostic très défavorable.**

TTT

Inhibiteurs de tyrosine-kinase

- **Imatinib** (Glivec®) : largement utilisé en 1re intention, 400 mg/j par voie orale.
- ITK de 2de génération = **dasatinib, nilotinib, bosutinib** : plus puissants, plus spécifiques, ils sont utilisés en cas d'échec de l'imatinib ou d'intolérance, mais EI grave (thromboses ou HTAP). Le nilotinib et bosutinib peuvent être utilisés en 1re intension.
- ITK de 3e génération = **ponatinib** : réservé aux patients résistants aux traitements précédents.
- Inhibiteur de la TK ABL, qui ont supplanté l'allogreffe, avec espérance de vie des patients LMC quasi identique à la population générale.
→ Dans de rares cas, arrêt possible en cas de très bonne réponse après plusieurs années, sans rechute de la maladie.

EI

- Communs : **troubles digestifs (diarrhées), toxicité médullaire, éruption cutanée.**
- Imatinib : **œdème périorbitaire**, **OMI**, **arthralgie**, **myalgie**, **crampes.**
- Dasatinib : **HTAP.**
- Nilotinib : **AVC ischémique, atteinte pancréatique.**
- Risque d'**échappement thérapeutique** par mutation acquise : changement d'ITK.

Surveillance

- Clinique : disparition de la splénomégalie (rapidement sous traitement).
- Hématologique avec **NFS** : disparition de l'hyperleucocytose et des autres anomalies jusqu'à normalisation (réponse hématologique complète dans le 1er mois de traitement si réponse optimale).
- Cytogénétique avec **caryotype** sur **myélogramme :** tous les 6 mois, répété jusqu'à t(9:22) indétectable (réponse cytogénétique complète avec t(9;22) indétectable si réponse optimale).
- **Moléculaire : décroissance du taux de transcrit BCR-ABL1 (PCR quantitative)** : tous les 3 mois, tous 6 mois puis à vie même si le taux devient indétectable (réponse moléculaire).

Allogreffe

- N'est presque plus utilisée : transformation aiguë ET résistance à la thérapie ciblée ou chez l'enfant.

MALADIE DE VAQUEZ

Maladie de Vaquez = **polyglobulie primitive** = syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythroblastique, avec hyperplasie myéloïde globale et progéniteurs hématopoïétiques autonomes vis-à-vis de l'EPO.
- Survenue généralement > 50 ans, légère prédominance masculine.
- Associé dans 95 % des cas à une **mutation de la protéine tyrosine-kinase JAK2** (mutation JAK2 **V617F**).

PHYSIO

- Hémopathie maligne clonale touchant la CSH → hyperplasie myéloïde prédominant sur la lignée érythroblastique avec des progéniteurs hématopoïétique qui sont autonome vis-à-vis de l'EPO.
- Mutation *JAK2* ***V617F*** : entraîne une activité constitutive anormale du récepteur à l'EPO (± du récepteur à la TPO) (pas d'anomalie cytogénétique spécifique et caryotype souvent normal).

DIAGNOSTIC

C

- **Découverte fortuite** sur une NFS.
- **Érythrose cutanéo-muqueuse** : d'apparition progressive, plus visible au niveau du visage et des mains.
- **Hyperviscosité sanguine** : . **Céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies.**
  . **Thrombose veineuse** ou **artérielle.**
- **Signes cliniques spécifiques orientant une polyglobulie primitive :** . **Prurit aquagénique.**
  . **Splénomégalie** (sans ADP).
- Erythromélalgies (plus fréquent dans les TE, mais possible dans les Vaquez).
- Complications thrombotiques inaugurales (phlébite, AIT, AVC).

NFS

- ↗ proportionnelle de l'Hb et de l'hématocrite : . **Hb > 16,5** g/dL et **hématocrite > 49 %** chez l'homme.
  . **Hb > 16** g/dL et **hématocrite > 48 %** chez la femme.
- Associé dans 2/3 des cas : . **Thrombocytose** : modérée, généralement < 600 G/L, parfois élevée.
  . **Hyperleucocytose modérée** à **PNN sans myélémie.**

Critères

= Diagnostic si 3 critères majeurs ou 2 premiers critères majeurs + 1 critère mineur.

Critères majeurs	- **Hb > 16,5 g/dl** (homme) ou **> 16 g/dl** (femme) ou ↗ **masse sanguine** = critère obligatoire. - **Biopsie médullaire** : hypercellularité touchant les 3 lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe. - **Présence de la mutation** V617F de JAK2 ou d'une mutation de l'exon 12 de JAK2.
Critères mineurs	- **EPO sanguine basse**.

Démarche diagnostique

→ La démarche repose sur la présence ou non de la mutation du gène JAK2 (> 95 % des cas).
- **Recherche de mutation JAK2** par **biologie moléculaire** sur **sang périphérique**.
- BOM non indispensable si Hb > 18,5 g/dL chez l'homme et Hb > 16,5 g/dL chez la femme et si autres critères présents.

Mutation JAK2 présente		→ Recherche d'un critère mineur pour confirmer le diagnostic : du plus simple au plus invasif. - **Dosage de l'EPO sérique** (réalisé avant toute saignée). - **Biopsie ostéomédullaire** en dernière intention : hyperplasie des 3 lignées myéloïdes ± myélofibrose.
Mutation JAK2 absente		→ Retenir le diagnostic de maladie de Vaquez en dernière intention.
	Affirmer la polyglobulie vraie	- **Détermination isotopique du volume globulaire** (par technique de dilution isotopique d'hématies autologues marquées au chrome 51 ou au technétium 99) : polyglobulie vraie si **volume globulaire > 125 %** du volume théorique (abaque selon poids, taille et sexe). → Non nécessaire si hématocrite **> 60 %** chez l'homme ou **> 56 %** chez la femme ou **Hb > 18,5 g/dL** chez l'homme et **Hb > 16,5 g/dL** chez la femme.
	Recherche de polyglobulie 2ndr	- **Dosage de l'EPO sérique :** augmenté ou non adapté (normal). - **Échographie abdominale et pelvienne** à la recherche d'une tumeur. - **GDS** (ou **saturation artérielle** au minimum avec GDS si saturation < 95 %).
	Recherche de critères en faveur d'une maladie de Vaquez JAK2-négative	- Absence de signes en faveur d'une polyglobulie secondaire. - Prurit à l'eau. - Splénomégalie. - Hyperleucotysoe. - Thrombocytose. - Culture des progéniteurs hématopoïétiques érythroblastiques *in vitro* : poussée spontanée (obtention de colonies érythroblastiques sans adjonction d'EPO).

DD

Fausse polyglobulie	- **Hémoconcentration** (↗ Hb, Ht et GR) : **grande déshydratation, brûlures étendues, diurétiques, réanimation.** - **État de pléthore = syndrome de Gaisböck** : homme jeune, sédentaire, en surcharge pondérale, FdRCV, augmentation de la pression diastolique : diminution du volume plasmatique.

<table>
<tr><td rowspan="5">Vraie polyglobulie</td><td rowspan="3">Polyglobulie secondaire
(↑Volume globulaire, JAK2 (-), EPO normale ou ↑, pas de pousse spontanée, disparition polyglobulie après traitement étiologique)</td><td>Hypoxie chronique (sécrétion EPO réactionnelle)</td><td>- Insuffisance respiratoire chronique, SAOS.
- Polyglobulie d’altitude (physiologique).
- Shunt artérioveineux, cardiopathies cyanogènes.
- Tabagisme important.
- Hémoglobines hyperaffines pour l’oxygène.</td></tr>
<tr><td>Sécrétion d’EPO para-néoplasique</td><td>- Tumeur rénale principalement maligne.
- Tumeur hépatique maligne ou parfois bénigne.
- Fibrome utérin ou autre tumeur utérine ou ovarienne.
- Hémangioblastome du cervelet (HTIC + sd cérébelleux).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Polyglobulie constitutionnelle</td><td>= Polyglobulie congénitale, parfois héréditaire : mutations du récepteur de l’EPO ou de gènes impliqués dans la réponse à l’hypoxie, Hb hyperaffine pour l’O_2.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome myéloprolifératif</td><td colspan="2">- Mutation V617F de JAK2 retrouvée dans 50 % des cas de thrombocytémie essentielle ou de myélofibrose primitive : sans polyglobulie associée.
- Polyglobulie de Vaquez associée à une carence martiale (hémorragies gastriques occultes).</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Survie diminuée par rapport à la population générale : 75 % de survie à 15 ans.
- Morbi-mortalité secondaires aux complications thrombo-hémorragiques et aux évolutions phénotypiques.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">COMPLICATIONS</td><td colspan="2">Thrombose veineuse et artérielle</td><td colspan="2">= AVC, TVP, EP ou de localisation inhabituelle (syndrome de Budd-Chiari, thrombose porte ou splanchnique…)
- Principales complications à redouter : 1re cause de morbidité et mortalité.
- Liées à l’hyperviscosité engendrée par la polyglobulie, l’hypervolémie, l’hyperplaquettose et des anomalies intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif.
➜ En cas de thrombose porte ou de Budd-Chiari : l’hypersplénisme peut masquer la polyglobulie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hémorragie</td><td colspan="2">= Risque hémorragique surtout en cas de thrombocytose importante, favorisé par antiagrégants plaquettaires.
- Hémorragies digestives à bas bruits : possible carence martiale, masquant la polyglobulie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Complication à long terme</td><td colspan="2">= Généralement après 10 à 20 ans d’évolution, touche une minorité des patients.
- Myélofibrose secondaire.
- Myélodysplasie.
- Acutisation en leucémie aiguë myéloblastique (LAM).</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td colspan="4">= Le but principal est la prévention des accidents thromboemboliques : maintien de l’hématocrite < 45 % et AAP.
- Prise en charge des FdRCV : obésité, tabac, HTA, sédentarité.
➜ Urgences médicales : hématocrite > 60 % au diagnostic ou signes cliniques d’hyperviscosité.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Saignées</td><td colspan="2">= Ponction veineuse de 300 à 400 mL de sang, répétée 2 à 3 fois/semaine en traitement d’attaque, jusqu’à obtention d’un hématocrite < 45 %, puis tous les 1 à 3 mois selon l’hématocrite.
- Traitement d’urgence en cas de maladie symptomatique et traitement de fond.
- Pas de contre-indication, réalisées dans n’importe quelle structure de soins, prudentes chez le sujet âgé (tolérance hémodynamique).
- Induit une carence martiale à respecter (freine l’érythropoïèse).
- Favorise l’hyperplaquettose : arrêter les saignées si plaquettes > 800 G/L ± cytoréducteur.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aspirine</td><td colspan="2">- À dose antiagrégant plaquettaire (100 mg/jour) : systématique (sauf contre-indication absolue).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Anticoagulant</td><td colspan="2">- Indiqué en prévention secondaire en cas de thrombose veineuse.</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">Myélo-suppresseur</td><td colspan="2">= Indication : - Sujet âgé > 60 ans.
- Antécédent de thrombose (patient de « haut risque »).
- Non tolérance des saignées au long cours.
- Développement d’une thrombocytose importante post-saignées.</td></tr>
<tr><td>Hydroxyurée Hydroxycarbamide (Hydrea®)</td><td>= 500 mg x 2 à 4/jour en ttt d’attaque, puis adapté à la NFS (1/mois).
- EI : . Risque leucémogène à long terme.
. Macrocytose.
. Sécheresse cutanée, ulcère de jambe, tumeur cutanée.</td></tr>
<tr><td>Alternative</td><td>- Pipobroman (Vercyte®) = alkylant/comprimé de e25mg/même type de traitement et de surveillance que hydroxyurée/risque leucémogène plus important, 2e intention et chez les patients âgés.
- Interféron α : pas AMM/chez le sujet jeune ou la femme enceinte.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Roxulitinib</td><td colspan="2">= Inhibiteur de tyrosine-kinase a effet anti-JAK 1 et 2 : par voie orale.
- Initialement utilisé en cas d’évolution en myélofibrose secondaire, ce médicament a récemment obtenu l’AMM en ttt de 2e ligne dans le traitement de la maladie de Vaquez.</td></tr>
</table>

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

Thrombocytémie primitive = syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire.
Le moins grave des syndromes myéloprolifératifs, avec une espérance de vie proche de la normale si bien prise en charge.

PHYSIOPATH

- Lié à une mutation conduisant à une activation de la voie JAK-STAT à l'origine de la prolifération cellulaire :
  . Du gène **JAK2** dans 50 % des cas (aussi impliquée dans signalisation du récepteur à la TPO = MPL).
  . Du gène **CALR** (calréticuline) dans 25 % des cas (renforcement liaison CALR/récepteur TPO = MPL → prolifération).
  . Du gène **MPL** (récepteur TPO) dans 5 % des cas (activation constitutive).
- Sans anomalie cytogénétique : caryotype médullaire le souvent normal.

DIAGNOSTIC

C

- **Découverte fortuite** sur une NFS le plus souvent.
- **Erythromélalgies** (très évocatrice) : douleurs des extrémités très intenses, à type de brûlure, associée à une rougeur de peau, disparaissant immédiatement après la prise d'aspirine.
- **Thromboses artérielles** (cérébrale, coronaire, des membres) ou **veineuse.**
- Rarement **syndrome hémorragique.**
- Pas de **splénomégalie.**

NFS

- **Thrombocytose > 450 G/L** : le plus souvent isolée, parfois très importante (jusqu'à 2000-3000 G/L).
- Discrète **hyperleucocytose à PNN** parfois associée sans myélémie.
- Hb et Ht normaux.

Démarche diagnostique

- **Nature chronique de la thrombocytose** : répétition de la NFS ou examen antérieur.
- Éliminer un diagnostic différentiel : **syndrome inflammatoire, carence martiale.**
- **Recherche de mutation JAK2 (50-60 %)**, **CALR (25 %)** ou **MPL (rare)** et transcrit BCR-ABL1 sur sang.
- Si pas de mutation (15 %) : BOM et exclusion des diagnostics différentiels.

Critères diagnostiques

4 critères majeurs ou 3 premiers critères majeurs + le critère mineur.

Critères majeurs	Critère mineur
- Plaquettes > 450 G/L. - Biopsie médullaire : prolifération prédominante de la lignée méga-caryocytaire sans augmentation des lignées granuleuse et érythroblastique. Très rarement augmentation minime de la fibrose réticulinique. - Absence de critères diagnostiques de LMC BCR-ABL1+ ; PV, MFP, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde. - Mutation des gènes JAK2, CALR ou MPL.	- Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Thrombocytose secondaire ou réactionnelle

Thrombocytose aiguë passagère : **régénération médullaire, post-chirurgie, sortie d'aplasie.**
Thrombocytose secondaire chronique : dépasse rarement **800 G/L.**
- **Carence martiale** : circonstances favorisantes, anémie microcytaire ou microcytose isolée, ferritine basse.
- **Inflammation** : maladie inflammatoire, contexte infectieux ou néoplasique, ↗ VS/CRP.
- **Splénectomie ou asplénie fonctionnelle** : thrombocytose chronique modérée avec corps de Jolly au frottis sanguin.

Autres syndromes myéloprolifératifs

- **LMC** : très rarement révélée par une thrombocytose franche au 1er plan, avec hyperleucocytose et myélémie modérées → recherche du **transcrit BCR-ABL1.**
- **Maladie de Vaquez** : possible thrombocytose prédominante, notamment en cas d'hémorragie induisant une carence martiale masquant la polyglobulie, ou de forme particulière de thrombose (thrombose splanchnique, syndrome de Budd-Chiari).
- **Myélofibrose primitive** (ex splénomégalie myéloïde) : possible présentation par une thrombocytose avec mutation JAK2 ou CALR, associé à une **érythromyélémie** et une **splénomégalie franche**, des dacryocytes et une **fibrose médullaire** à la BOM.

Syndrome myélodysplasique

- **Parfois accompagné de thrombocytose** : diagnostic à l'analyse cytologique sanguine et médullaire, et au caryotype médullaire.

COMPLICATION

Thromboses veineuses et artérielles

= Risque principal, à redouter tout au long de l'évolution.
- Lié à l'hyperplaquettose, mais risque possible avec une thrombocytose modérée (par anomalies qualitatives intrinsèques liées au syndrome myéloprolifératif).
- Patients de haut risque : atcd de thrombose, > 60 ans, mutation *JAK2.*

Hémorragies

- **Risque hémorragique** lié à la **thrombopathie** (défaut de fonction plaquettaire) ou à un syndrome de Willebrand acquis associé.
- Risque plus important en cas de **thrombocytose extrême > 1500 G/L** → arrêt de l'aspirine.

Complications à long terme

= Risque inférieur aux autres SMP : minorité de patient, après 20 ans d'évolution.
- Acutisation **leucémie aiguë myéloblastique.**
- **Myélofibrose secondaire.**

TTT

- **Prévention des accidents thrombo-emboliques.**
- **Prise en charge des FdRCV** : tabac, diabète, HTA, dyslipidémie…

	Aspirine	- **À dose antiagrégant** (75-100 mg/j), sans bénéfice formellement démontré, pas d'aspirine si plaquettes > 1500 G/L car risque hémorragique important (par Willebrand acquis).
	Anticoagulant	- En prévention secondaire en cas de thrombose.
	Myélo-suppresseur	→ Indication : âge > 60 ans, antécédent de thrombose ou hémorragie ou plaquettes **> 1500 G/L.** **Objectif : normaliser le chiffre de Pq.** - **Hydroxyurée** ou **hydroxycarbamide** (Hydrea®) : le plus utilisé (risque leucémogène au long terme). - **Anagrélide** (Xagrid®) = action spécifique sur la lignée mégacaryocytaire, utilisé en 2de intention (intolérance ou résistance à l'hydroxyurée) ou chez le patient jeune : **non leucémogène**, sous surveillance **cardiologique** (risque d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme). - **Interféron α :** hors AMM/femme enceinte, sujet jeune. - **Ruxolitinib** (inhibiteur de tyrosine-kinase anti-JAK2) : dans les myélofibroses secondaires.